

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/18004 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 9/00, 15/10 // (C07D 487/04, 239:00,
231:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08257

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2000 (24.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 42 474.8 6. September 1999 (06.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus
[DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE).
EGGENWEILER, Hans-Michael [DE/DE]; Hein-
richstrasse 46, 64331 Weiterstadt (DE). SCHELLING,
Pierre [CH/DE]; Bordenbergweg 17, 64367 Mühlthal
(DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse
10, 63322 Rödermark (DE). BEIER, Norbert [—/DE];
Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

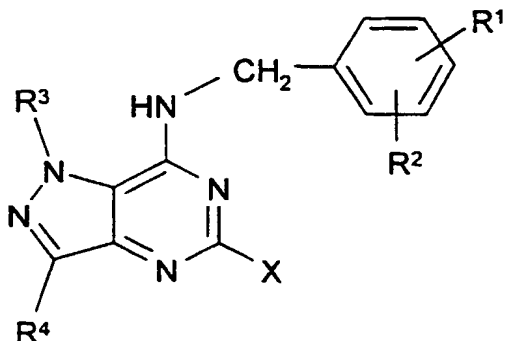
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRAZOLO[4,3-d]PYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: PYRAZOLO[4,3-d]PYRIMIDINE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of formula (I) and to their physiologi-
cally safe salts, wherein R¹, R², R³, R⁴ and X have the
meanings cited in Claim No. 1. The inventive com-
pounds have a phosphodiesterase V- inhibitory effect
and can be used to treat diseases of the cardiovascular
system and in the treatment and/or therapy of distur-
bances in virility.

(57) Zusammenfassung: Pyrazolo[4,3-d]pyri-
midine der Formel (I), sowie deren physiologisch
unbedenklichen Salze, worin R¹, R², R³, R⁴ und
X die in Anspruch (1) angegebenen Bedeutungen
haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung
und können zur Behandlung von Erkrankungen des

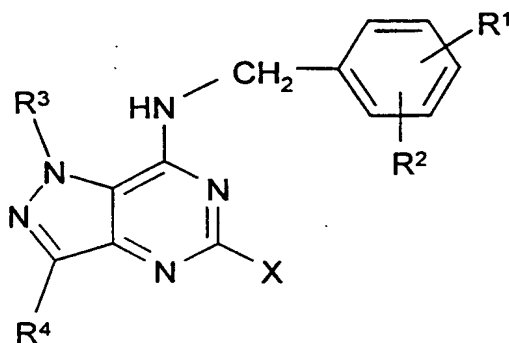
Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.

WO 01/18004 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- | | | |
|----|-----------------------------------|--|
| 15 | R ¹ , R ² | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal, |
| | R ¹ und R ² | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -O-CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder
-O-CH ₂ -CH ₂ -O-, |
| 20 | R ³ , R ⁴ | jeweils unabhängig voneinander H oder A, |
| | X | einfach durch R ⁸ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁷ , |
| 25 | R ⁵ | lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen, O, S oder SO ersetzt sein können, |
| | R ⁶ | Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, |
| 30 | R ⁷ | Phenyl oder Phenylmethyl, |
| | R ⁸ | COOH, COOA, CONH ₂ , CONHA, CON(A) ₂ oder CN, |
| 35 | A | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und |
| | Hal | F, Cl, Br oder I |

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und *ibid.* 37, 2106 (1994) beschrieben.

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektile Dysfunktion).

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

5 Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

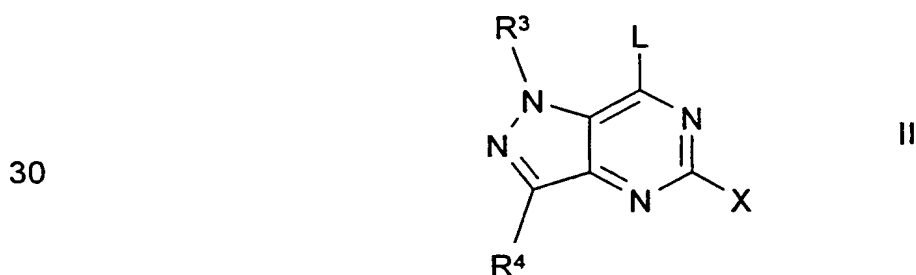
10 Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

15 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

20 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

25 a) eine Verbindung der Formel II

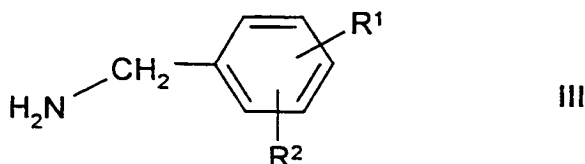


worin

35 R³, R⁴ und X die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



10 worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cy-
20 angruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

25

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I ver-
standen, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder

Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

X bedeutet einen einfach durch R^7 substituierten R^5 -, R^6 - oder R^7 -Rest.

5

R^5 bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet. R^5 bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

10

15

Vorzugsweise kann eine CH_2 -Gruppe in R^5 durch Sauerstoff ersetzt sein. Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen, Butylen oder CH_2-O-CH_2 .

R^6 bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

20

R^6 bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

25

Die Reste R^1 und R^2 können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, OH, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

30

Der Rest R^8 bedeutet vorzugsweise z.B. $COOH$, $COOA$ wie z.B. $COOCH_3$ oder $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$ oder CN , insbesondere aber $COOH$ oder $COOA$.

35

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und
 10 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder
 15 CN substituiertes R⁵, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

in Ib R¹ und R² zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-,
 -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
 20 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁵, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

in Ic R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder
 Hal,
 25 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁵, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

30 in Id R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 35 -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

5	X	einfach durch R ⁸ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
	R ³	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁴	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁸	COOH oder COOA,
	A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
	Hal	F, Cl, Br oder I bedeuten;
10	in le	R ¹ , R ² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
	R ¹ und R ²	zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder -O-CH ₂ -CH ₂ -O-,
15	R ³	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁴	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	X	-(CH ₂) ₂₋₅ -R ⁸ , 4-R ⁸ -Cyclohexyl, 4-R ⁸ -Phenyl oder 4-(R ⁸ -Methyl)-phenyl.
20	in If	R ¹ , R ² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
	R ¹ und R ²	zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder -O-CH ₂ -CH ₂ -O-,
25	R ³	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁴	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	X	-(CH ₂) ₂₋₅ -R ⁸ , worin eine CH ₂ -Gruppe durch O ersetzt sein kann, 4-R ⁸ -Cyclohexyl, 4-R ⁸ -Phenyl oder 4-(R ⁸ -Methyl)-phenyl,
30	R ⁸	COOH oder COOA.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch

von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

10 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

15 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

20 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden z.B. aus 4-Amino-3-alkoxycarbonylpyrazolen durch Cyclisierung mit Nitrilen und nachfolgender Umsetzung der Cyclisierungsprodukte mit Phosphoroxychlorid hergestellt werden (analog zu Houben Weyl E9b/2).

30 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

35 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vor-

zugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

- 5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
- 10 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);
- 15 Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine

20 Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden.

25 Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

30

35 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere

Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

15 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder

20 Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes,

25 Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Er-

30 höhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen

35 finden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für
5 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen
10 Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des
15 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

25 3 g 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester und 1,9 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in 50 ml Dimethylformamid (DMF) werden in Gegenwart von Kaliumcarbonat 12 Stunden bei 60° gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4,6 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-
30 benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

35 mit 2-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-essigsäuremethylester

2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester

3-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester

4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester

5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester

5-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

5

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester

7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester

15

7-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

20

mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester

2-[4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester

30

2-[4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

35

mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester

3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester;

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-
buttersäuremethylester

4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester;

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-
valeriansäuremethylester

5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-
cyclohexancarbonsäuremethylester

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

und durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

4-[7-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Beispiel 2

4,3 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester werden in 30 ml
Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach Zugabe von 10 ml 10 %iger NaOH
8 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zugabe von 10 %iger HCl werden die
ausgefallenen Kristalle abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Man
erhält 3,7 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, F. 178°.

Durch Eindampfen mit der äquivalenten Menge methanolischer Kalilauge
erhält man das Kaliumsalz der Säure als amorphes Pulver.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 aufgeführten Estern die Verbindungen

- 5 2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-essigsäure,
- 3-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,
- 10 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 152°;
- 4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 172°;
- 15 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 159°;
- 5-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Ethanolamin-Salz, F. 160°;
- 20 7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,
- 7-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,
- 25 2-{4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,
- 2-{4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,
- 30 3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,
- 35

4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

5 5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 185°;

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

10

4-[7-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure.

15 Analog erhält man die Verbindungen

5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Cyclohexylamin-Salz, F. 148°;

20 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 176°;

4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 187°;

25

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 206°;

4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 177°;

30

4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 208°;

35 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 250°;

4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 225°;

5 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 201°;

5-[7-(4-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 160°;

10

5-[7-(3-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 141°;

15

5-[7-(4-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 148°;

5-[7-(3-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 151°;

20

Beispiel 3

25

Eine Mischung von 1,8 g 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-phenylcarbonsäuremethylester ("B") und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,2 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäuremethylester.

30

Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure, Ethanolamin-Salz, F. 139°.

35

Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylenedioxybenzylamin 4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse

4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure.

Analog erhält man die Verbindung

5 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylelessigsäure, Glucaminsalz, F. 114°

und

10 4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylelessigsäure.

Beispiel 4

15 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäurechlorid. Man überführt in wässriges Ammoniak, rührt eine Stunde und erhält nach
20 üblicher Aufarbeitung 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid.

Beispiel 5

25 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionitril.
30

Beispiel 6

35 Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren

4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

5 3-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

10 5-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

7-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

15 2-{4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

20 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure,

25 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure,

4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

30 Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen

4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 209°;

35 3-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

5-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

5 7-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

2-{4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

10

4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure,

15

4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

20 Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

25

3-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

5-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

30

7-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

35

2-{4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

5 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure,

10 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

15 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

 3-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

20 5-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

25 7-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

 2-{4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

30 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure,

35 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

Beispiel 7

Analog den Beispielen 1 und 2 erhält man die Verbindung

5

[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-acetic acid, Ethanolaminsalz, F. 138°.

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (et-
25 wa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

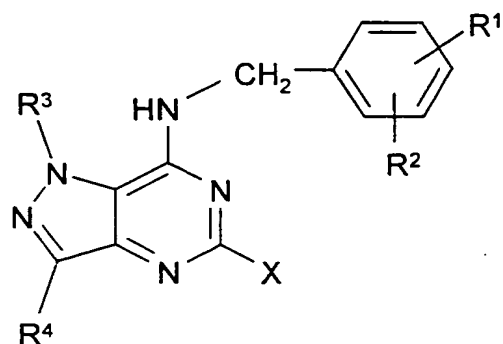
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

20

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder A,

X einfach durch R⁸ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁷,

25

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen, O, S oder SO ersetzt sein können,

R⁶ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

30

R⁷ Phenyl oder Phenylmethyl,

R⁸ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

35

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

10 (a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure;

15 (c) 4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure;

(d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure

20

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

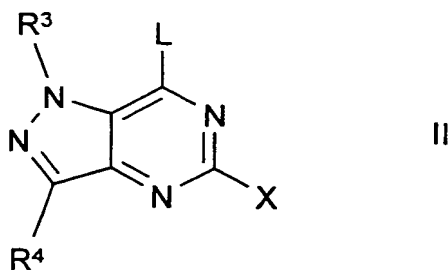
3. Verfahren zur Herstellung

25 von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

30 a) eine Verbindung der Formel II

35

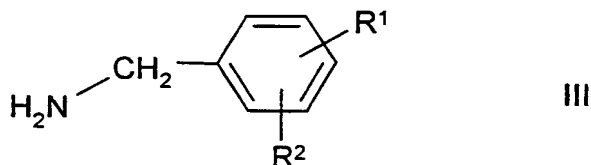


worin

R^3 , R^4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

- 5 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 10 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
- 15 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
- 20 7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase V-Hemmer.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 25 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

30

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/18004 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 9/00, 15/10 // (C07D 487/04, 239:00,
231:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08257

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2000 (24.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 42 474.8 6. September 1999 (06.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus
[DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE).
EGGENWEILER, Hans-Michael [DE/DE]; Hein-
richstrasse 46, 64331 Weiterstadt (DE). SCHELLING,
Pierre [CH/DE]; Bordenbergweg 17, 64367 Mühlthal
(DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse
10, 63322 Rödermark (DE). BEIER, Norbert [DE/DE];
Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

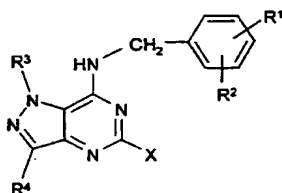
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 9. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRAZOLO[4,3-d]PYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: PYRAZOLO[4,3-d]PYRIMIDINE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of formula (I) and to their physiologically safe salts, wherein R¹, R², R³, R⁴ and X have the meanings cited in Claim No. 1. The inventive compounds have a phosphodiesterase V- inhibitory effect and can be used to treat diseases of the cardiovascular system and in the treatment and/or therapy of disturbances in virility.

(57) Zusammenfassung: Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R¹, R², R³, R⁴ und X die in Anspruch (1) angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.

WO 01/18004 A3

THIS PAGE BLANK (USPTO

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. n. Application No

PCT/EP 00/08257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
 //(C07D487/04,239:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 49166 A (PFIZER) 5 November 1998 (1998-11-05) claims 1,10,12 -----	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2001

Date of mailing of the international search report

21/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 7644598 A	24-11-1998
		BG 103828 A	30-06-2000
		BR 9810233 A	17-10-2000
		CN 1253561 T	17-05-2000
		EP 0977756 A	09-02-2000
		HR 980222 A	28-02-1999
		JP 2000510485 T	15-08-2000
		NO 995211 A	25-10-1999
		PL 336586 A	03-07-2000
		HU 0001389 A	28-09-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern Aktenzeichen

PCT/EP 00/08257

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
 //(C07D487/04, 239:00, 231:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 49166 A (PFIZER) 5. November 1998 (1998-11-05) Ansprüche 1,10,12 -----	1,5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08257

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 7644598 A	24-11-1998
		BG 103828 A	30-06-2000
		BR 9810233 A	17-10-2000
		CN 1253561 T	17-05-2000
		EP 0977756 A	09-02-2000
		HR 980222 A	28-02-1999
		JP 2000510485 T	15-08-2000
		NO 995211 A	25-10-1999
		PL 336586 A	03-07-2000
		HU 0001389 A	28-09-2000